

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501074

(P2005-501074A)

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

|                           |                              |          |                     |
|---------------------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | F I                          |          | テーマコード (参考)         |
| C 07 H 15/256             | C 07 H 15/256                | Z        | 4 C 05 7            |
| A 61 K 31/4525            | A 61 K 31/4525               |          | 4 C 06 3            |
| A 61 K 31/704             | A 61 K 31/704                |          | 4 C 08 6            |
| A 61 P 3/04               | A 61 P 3/04                  |          |                     |
| A 61 P 15/00              | A 61 P 15/00                 |          |                     |
|                           | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)   |          | 最終頁に続く              |
| (21) 出願番号                 | 特願2003-518538 (P2003-518538) | (71) 出願人 | 595047190           |
| (86) (22) 出願日             | 平成14年8月9日 (2002.8.9)         |          | スミスクライン ピーチャム パブリック |
| (86) 翻訳文提出日               | 平成16年2月9日 (2004.2.9)         |          | リミテッド カンパニー         |
| (86) 國際出願番号               | PCT/EP2002/008926            |          | SmithKline Beecham  |
| (87) 國際公開番号               | W02003/013529                |          | p. l. c.            |
| (87) 國際公開日                | 平成15年2月20日 (2003.2.20)       |          | イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス |
| (31) 優先権主張番号              | 0119467.9                    |          | 、ミドルセックス、プレントフォード、グ |
| (32) 優先日                  | 平成13年8月8日 (2001.8.9)         |          | レート ウエスト ロード 980    |
| (33) 優先権主張国               | 英國 (GB)                      | (74) 代理人 | 100081422           |
|                           |                              |          | 弁理士 田中 光雄           |
|                           |                              |          | 100106518           |
|                           |                              |          | 弁理士 松谷 道子           |
|                           |                              |          | 100116311           |
|                           |                              |          | 弁理士 元山 忠行           |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】パロキセチン・グリチルリチン酸塩

## (57) 【要約】

塩酸パロキセチンおよびグリチルリチン酸アンモニウムから形成される塩は、パロキセチンの苦味を遮蔽し、特有のカンゾウ風味を有する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩。

## 【請求項2】

非結晶形態の請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

結晶形態の請求項1記載の化合物。

## 【請求項4】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液からの沈殿、パロキセチン・グリチルリチナ酸塩の溶液の噴霧乾燥または凍結乾燥、パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液のガラス状物質への蒸発、またはパロキセチン・グリチルリチン酸塩の油状物の真空乾燥、またはパロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶融物の固化による、請求項1または2記載の化合物の製法。

## 【請求項5】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液からの結晶化または再結晶化による、請求項1または3記載の化合物の製法。

## 【請求項6】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の溶液、油状物または溶融物が、パロキセチン遊離塩基またはその有機酸塩をグリチルリチン酸またはそのアンモニウムもしくはアミン塩で処理することによって調製される請求項4または5記載の製法。

## 【請求項7】

有効量および／または予防量のパロキセチン・グリチルリチン酸塩を治療および／または予防の必要のある患者に投与することによる、1以上のいずれかの障害を治療および／または予防する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、新規な化合物、その製法および医学的障害の治療におけるその使用に関する。

## 【0002】

抗鬱性および抗パーキンソン性を有する医薬品は、U.S.-A-3 912 743およびU.S.-A-4 007 196に記載されている。開示されるなかでも特に重要な化合物は、パロキセチン(paroxetine)、4-(4'-(フルオロフェニル))-3-(3',4'-メチレンジオキシフェノキシメチル)-ビペリジンの(-)トランス異性体である。該化合物は、特に、認病、強迫性障害(OCD)およびパニック障害の治療および予防のために、塩酸塩として治療に使用されている。

## 【0003】

発明者らは、今回、驚くべきことに、パロキセチンとグリチルリチン酸(glycyrhizinic acid)の新規な塩を見出し、それが、現在市販されているその塩酸塩の代替物として使用されることを見出した。

本発明によると、新規な化合物として、パロキセチン・グリチルリチン酸塩が提供される。

## 【0004】

経口処方に於けるグリチルリチン酸塩の大きな利益は、その強力な甘いカンゾウの風味であり、それは、パロキセチンの苦味を隠す味マスキング効果を提供する。実際、カンゾウ風味の強さのため、該処方のカンゾウ味を修飾するためにさらなるフレーバーが望まれるかもしれない。

## 【0005】

一の態様において、本発明の新規な塩は、固体または油状物であってもよい非結晶形態において提供される。油状物は、好ましくは、固体担体、特に、医薬組成物の成分として使用できる担体上に吸収される。

別の態様において、本発明の新規な塩は、結晶形態において提供される。結晶形態が1以

上の多形として存在する場合、各多形は本発明の別の態様を形成する。

#### 【0006】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩は、化学量論量の酸およびパロキセチン遊離塩基を接触させることによって調製される。好ましくは、該塩基は溶液中にあり、より好ましくは、どちらも溶媒中にある。

最も一般的に使用される溶媒は、パロキセチン遊離塩基に移動性をもたせるのに適当であり、例えば、トルエン、メタノール、エタノール、プロパン-2-オールなどのアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトンおよびブタノンなどのケトン類、ジクロロエタンなどのハログン化炭化水素類、およびテトラヒドロフランおよびジエチルエーテルなどのエーテル類である。グリチルリチン酸は、好ましくは、水性またはエタノール性溶液として加えられる。グリチルリチン酸は、また、可溶性塩、例えば、グリチルリチン酸アンモニウム、またはアミン、例えば、エチルアミンもしくはジエチルアミンのグリチルリチン酸塩の形態で加えられてもよい。

#### 【0007】

パロキセチン塩基の濃度は、好ましくは、5～50重量%容量%の範囲にあり、より好ましくは、10～30%の範囲にある。グリチルリチン酸の濃度は、適当には、同じ範囲にある。可溶性を高めるために、高温を用いてもよい。

該塩は、通常の方法によって、上記のように得られたその溶液から固体形態で単離される。例えば、非結晶性の塩は、溶液からの沈殿、溶液の噴霧乾燥および凍結乾燥、溶液のガラス状物質への蒸発、または油状物の真空乾燥、または遊離塩基および酸の反応から得られる溶融物の固化によって調製される。

#### 【0008】

結晶性の塩は、生成物が限られた可溶性を有する溶媒から直接結晶化することによって、または非結晶性塩をトリュレートもしくは別の方で結晶化することによって調製される。該塩の改善された収量は、溶液のいくらくらいもしくは全ての蒸発によって、または好ましくは段階的な、高温、次いで制御された冷却での結晶化によって得られる。沈殿温度および種入れの注意深い制御により、生成過程および粒径分布の再現性および生成物の形成を改善しうる。個々の多形は、好ましくは、塩の溶液から直接結晶化されるが、1の多形の種結晶を用いて別の多形の溶液を再結晶化することを行ってもよい。

#### 【0009】

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の別の調製法は、パロキセチン遊離塩基を用いるのではなく、パロキセチンの有機酸、例えば、酢酸またはマレイン酸との塩を用いて開始することである。出発材料としてパロキセチンの別の塩を使用することは、結晶性の塩の調製、または酢酸などの揮発性の酸を用いる場合、蒸発を含む方法（例えば、凍結乾燥および噴霧乾燥）による非結晶性の塩の調製に適当である。

発明者らは、塩酸パロキセチンをグリチルリチン酸アンモニウムと組み合わせることが特に有効であることを見出した。

#### 【0010】

該塩は、溶液からの単離の間、それが溶解している溶媒と会合するようになるとき、溶媒和物として得られる。いずれのかかる溶媒和物も、本発明のさらなる態様を形成する。溶媒和物は、加熱によって、例えば、乾燥器での乾燥によって、または溶媒和物を形成しない置換溶媒での処理によって、溶媒和化しない塩に戻ることができる。

パロキセチン・グリチルリチン酸塩の單離の前に、共沸蒸留によって、該塩を含有している溶液から水を除去して、水和物の形成を回避するか、または無水物形態で生成物を得てもよい。この場合、該塩の溶液に適当な溶媒は、水との共沸混合物を形成するもの、例えば、トルエンおよびプロパン-2-オールである。また、共沸による水の除去を援助するために溶媒の混合物を使用できることも評価されるべきである。

#### 【0011】

パロキセチン遊離塩基は、米国特許第4,007,196号およびEP-B-0223403に広く概説される手法にしたがって調製される。グリチルリチン酸は、モノーアン

モニウム、二ナトリウムおよび二カリウム塩として市販されている。

本発明の化合物は、下記の障害を治療および予防するために使用される：

アルコール中毒、不安、鬱、強迫性障害、パニック障害、慢性疼痛、肥満、老人性痴呆、偏頭痛、病的飢餓、食欲不振、社会恐怖症、月経前症候群（PMS）、青年期鬱、抜毛癖、気分変調および物質乱用。

これらの障害は、本明細書において、以後、「障害」と称される。

#### 【0012】

本発明は、さらに、有効量および／または予防量の本発明の塩を治療および／または予防の必要のある患者に投与することによる、1以上の障害の治療および／または予防を提供する。

本発明は、さらに、本発明の塩と医薬上許容される担体との混合物を含む、障害の治療および／または予防において有用な医薬組成物を提供する。

#### 【0013】

本発明は、また、障害を治療および／または予防するための本発明の塩の使用を提供する。

本発明は、また、障害を治療および／または予防するための医薬の製造における本発明の塩の使用を提供する。

最も適当には、本発明は、鬱、OCDおよびパニック障害の治療に適用する。

#### 【0014】

本発明の塩を含有する組成物は、いざれかの経路による投与用に処方されてもよく、その例は、経口、舌下、直腸、局所、非経口、静脈内または筋肉内投与である。所望により、製剤は、パロキセチン塩をゆっくり放出させるように設計される。

該医薬は、例えば、錠剤、カプセル、サッシュ、バイアル、粉末、顆粒、ロゼンジ、復元可能な粉末、または液体製剤、例えば、溶液もしくは懸濁液、または塗剤の形態であってよい。

#### 【0015】

該組成物は、通常、1人のヒト患者あたり、遊離塩基に基づく塩の量から計算して1～200mg、より普通には5～100mg、例えば、10、15、20、25、30または40mgのパロキセチンを含有する単位投与量組成物として提供される。最も好ましくは、単位投与量は、遊離塩基に基づいて計算して20mgのパロキセチンを含有する。かかる組成物は、投与された活性薬剤の全量が、遊離塩基に基づいて計算して約400mgのパロキセチン範囲内にあるように、通常、1日に1～6回、例えば、1日に2、3または4回服用される。最も好ましくは、該単位投与量は1日に1回服用される。

#### 【0016】

本発明の組成物は、通常、経口投与に適応させ；好ましい単位投与量形態は錠剤またはカプセルを包含する。

本発明の組成物は、通常の混合方法、例えば、混合、充填および圧縮によって処方される。

#### 【0017】

本発明における使用に適当な担体は、希釈剤、結合剤、崩壊剤、着色料、フレーバー剤および／または保存料を包含する。これらの薬剤は、通常の方法、例えば、市販されている抗鬱剤のためにすでに用いられているとの同様の方法で使用される。

医薬組成物の特別の例は、本発明の生成物が活性材料として使用されうるE P-B-0223403およびU S 4,007,196に記載されたものを包含する。

#### 【0018】

下記の実施例は本発明を説明する。

#### 【実施例1】

#### 【0019】

錠剤の調製

## 【表1】

| 材料                   | 2 0 m g 錠剤             | 3 0 m g 錠剤            |
|----------------------|------------------------|-----------------------|
| パロキセチン・<br>グリチルリチン酸塩 | 20.00mg<br>(遊離塩基として計算) | 30.0mg<br>(遊離塩基として計算) |
| リン酸二カルシウム二水和物        | 83.34mg                | 125.0mg               |
| 微結晶性セルロース            | 50.67mg                | 76.0mg                |
| デンブングリコール酸<br>ナトリウム  | 8.34mg                 | 12.5mg                |
| ステアリン酸マグネシウム         | 1.67mg                 | 2.5mg                 |

材料の商業上の供給源

リン酸二カルシウム二水和物 a) \* エンコンバス(Encompress)またはジタブ(Ditab)

微結晶性セルロース アビセル(Avicel) PH102\*

デンブングリコール酸ナトリウム エクスプロタブ(Explotab)\*

\* 登録商標

## 【0020】

## 方法

1. D C P を筋にかけ、プラネタリーミキサー中に計って入れる。
2. 30メッシュのパロキセチン・グリチルリチン酸塩をボウルに加える。
3. 20メッシュのアビセルおよびエクスプロタブを加え、全ての粉末を10分間混合する。
4. ステアリン酸マグネシウムを加え、5分間混合する。

下記のパンチを用いて五角形錠剤へ錠剤成形する。

30m g錠剤 9.5mm 外接円

20m g錠剤 8.25mm 外接円

錠剤は、単一のパンチまたはロータリープレスで首尾よく作成される。

## 【実施例2】

## 【0021】

錠剤の調製

## 【表2】

| 材料                                     | 1 0 m g 錠剤                 | 2 0 m g 錠剤                 | 3 0 m g 錠剤                 |
|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| パロキセチン・<br>グリチルリチン酸塩                   | 1 0 m g<br>(遊離塩基として<br>計算) | 2 0 m g<br>(遊離塩基として<br>計算) | 3 0 m g<br>(遊離塩基として<br>計算) |
| デンブングリコール酸<br>ナトリウム                    | 2. 9 8 m g                 | 5. 9 5 m g                 | 8. 9 3 m g                 |
| 顆粒状リン酸二カルシ<br>ウム<br>(DITAB)またはDicalfos | 1 5 8. 8 8 m g             | 3 1 7. 7 5 m g             | 4 7 6. 6 3 m g             |
| ステアリン酸マグネシ<br>ウム                       | 1. 7 5 m g                 | 3. 5 0 m g                 | 5. 2 5 m g                 |

## 【0022】

## 方法

1. パロキセチン・グリチルリチン酸塩、デンブングリコール酸ナトリウムおよびリン酸二カルシウム二水和物を筋にかけ、適当なミキサー(プラネタリー、キューブル(Cubie)または高エネルギー剪断ミキサー)中で一緒に混合する。

2. ステアリン酸マグネシウムを加え、单一パンチまたはロータリー錠剤成形機で錠剤に圧縮する。

【国際公開パンフレット】



WO 03/013829

PCT/EP2005/00926

## DABOZETTINOL GLYCERYLICRISTALATE

The present invention relates to a novel compound, to processes for preparing it and to its use in treating medical disorders.

Pharmaceutical products with antidepressant and anti-Parkinson properties are described in US-A-3912742 and US-A-4007196. An especially important compound among those disclosed is paxetine, the (-)-isomer of 4-(4'-fluorophenyl)-3,4-d<sup>A</sup>-methyleneoxy-phenoxyethyl-piperazine. This compound is used in therapy as the hydrochloride salt for the treatment and prophylaxis of *inter alia* depression, obsessive-compulsive disorder (OCD) and panic.

We have now surprisingly discovered a novel salt of paxetine with glycerylizinic acid which may be used as an alternative to the currently marketed hydrochloride.

According to the present invention there is provided paxetine glycerylcinate as a novel compound.

A great advantage of the glycerylizinic salt in oral formulations is its intense flavour of sweet liquorice which provides a taste-masking effect to hide the bitterness of paxetine. In fact, because of the intensity of the liquorice flavour, further flavourings may be desirable to modify the liquorice taste of the formulation.

In one aspect the novel salt of this invention is provided in ano-crystalline form, which may a solid or an oil. The oil is preferably absorbed on a solid carrier, especially a carrier that is usable as a component of a pharmaceutical composition.

In another aspect the novel salt of this invention is provided in crystalline form. When the crystalline form exists or more than one polymorph, each polymorph forms another aspect of this invention.

WO 03/013829

PCT/EP2003/09926

Paracetamol glycyrhetic acid may be prepared by contacting stoichiometric amounts of the acid and paracetamol free base. Preferably the base is in solution, more preferably both are in solution.

Most commonly used solvents are suitable for mobilising paracetamol free base, for example: toluene, alcohols such as methanol, ethanol, propan-2-ol, esters such as ethyl acetate, ketones such as acetone and butanone, halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, and ethers such as tetrahydrofuran and diethyl ether. The glycyrhetic acid is preferably added as an aqueous or ethanolic solution. The glycyrhetic acid may also be added in the form of a soluble salt, for example ammonium glycyrheticate, or the glycyrhetic acid salt of an amine, for example ethylamine or diethylamine.

The concentration of paracetamol base is preferably in the range 5 to 50% weight/volume, more preferably in the range 10 to 30%. The concentration of glycyrhetic acid is suitably in the same range. Elevated temperature may be used to increase solubility.

The salt may be isolated in solid form by conventional means from a solution thereof obtained as above. For example, a non-crystalline salt may be prepared by precipitation from solution, spray drying and freeze drying of solutions, evaporating a solution to a glass, or vacuum drying of oils, or solidification of melts obtained from reaction of the free base and the acid.

A crystalline salt may be prepared by directly crystallising from a solvent in which the product has limited solubility, or by triturating or otherwise crystallising a non-crystalline salt. An improved yield of the salt is obtained by evaporation of some or all of the solvent or by crystallisation at elevated temperature followed by controlled cooling, preferably in stages. Careful control of precipitation temperature and seedling may be used to improve the reproducibility of the production process and the particle size distribution and form of the product. Individual polymorphs are preferably crystallised directly from a solution of the salt, although recrystallising a solution of one polymorph using seeds of another polymorph may also be carried out.

WO 93/091352

PCT/EP02/08926

An alternative method of preparing paracetamol glycyrrhizinate is to start with a salt of paracetamol with an organic acid, such as acetic acid or malic acid, rather than using paracetamol free base. Use of another salt of paracetamol as a starting material is suitable for preparation of the crystalline salt or, if a volatile acid such as acetic acid is used, non-crystalline salts by methods that involve evaporation (such as freeze-drying and spray-drying).

We also found it particularly effective to combine paracetamol hydrochloride with ammonium glycyrrhizinate.

The salt may be obtained as a solvate, when during isolation from solution it becomes associated with the solvent in which it is dissolved. Any such solvate forms a further aspect of this invention. Solvent may be removed to the unsolvated salt by heating, for example by oven-drying, or by treatment with a displacement solvent which does not form a solvate.

Prior to the isolation of the paracetamol glycyrrhizinate, water may be removed from the solution containing the salt by azeotropic distillation to avoid the formation of hydrates or to obtain the product in anhydrous form. In that case, suitable solvents for the solution of the salt are those which form an azeotrope with water such as toluene and propane-2-ol. It should also be appreciated that mixtures of solvents can also be used to aid the azeotropic removal of water.

Paracetamol free base may be prepared according to the procedures generally outlined in US Patent No 4,097,196 and EP-B-0223403. Glycyrrhetic acid is commercially available as the mono-ammonium, diodium and dipotassium salts.

The compounds of this invention may be used to treat and prevent the following disorders:

|            |                               |
|------------|-------------------------------|
| Alcoholism | Anxiety                       |
| Depression | Obsessive Compulsive Disorder |

WO 93/012529

PCT/EP2005/00926

|                              |                       |
|------------------------------|-----------------------|
| Panic Disorder               | Chronic Pain          |
| Obesity                      | Senile Dementia       |
| Migraine                     | Bulimia               |
| Anorexia                     | Social Phobia         |
| Pre-Menstrual Syndrome (PMS) | Adolescent Depression |
| Trichotillomania             | Dysthymia             |
| Substance Abuse              |                       |

These disorders are herein after referred to as "the Disorders".

The present invention further provides a method for treating and/or preventing, say one or more of the Disorders by administering an effective and/or prophylactic amount of a salt of the invention to a sufferer in need thereof.

The present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment and/or prevention of the Disorders which comprises an admixture of a salt of the invention with a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides the use of a salt of the invention for treating and/or preventing the Disorders.

The present invention also provides the use of a salt of the invention in the manufacture of a medicament for treating and/or preventing the Disorders.

Most suitably the present invention is applied to the treatment of depression, OCD and panic.

Compositions containing the salt of this invention may be formulated for administration by any route, and examples are oral, sub-lingual, nasal, topical, parenteral, intravenous or intramuscular administration. Preparations may, if desired, be designed to give slow release of the prozectine salt.

WO 03/013829

PCT/EP2004/092c

The medicaments may, for example, be in the form of tablets, capsules, sachets, vials, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, or liquid preparations, for example solutions or suspensions, or suppositories.

5 The compositions is usually presented as a unit dose composition containing from 1 to 200mg of proctetine calculated from the amount of salt on a free base basis, more usually from 5 to 100mg, for example 10 to 50mg such as 10, 12.5, 15, 20, 25, 30 or 40mg by a human patient. Most preferably unit doses contain 20mg of proctetine calculated on a free base basis. Such a composition is normally taken from 1 to 6 times daily, for example 2, 3 or 4 times daily so that the total amount of active agent administered is within the range 5 to 400mg of proctetine calculated on a free base basis. Most preferably the unit dose is taken once a day.

10 The compositions of the invention are usually adapted for oral administration; preferred unit dosage forms include tablets or capsules.

15 The compositions of this invention may be formulated by conventional methods of admixture such as blending, filling and compressing.

20 Suitable carriers for use in this invention include a diluent, a binder, a disintegrant, a colouring agent, a flavouring agent and/or preservative. These agents may be utilized in conventional manner, for example in a manner similar to that already used for marketed anti-depressant agents.

25 Specific examples of pharmaceutical compositions include those described EP-B-0223403 and US 4,007,196, in which the products of the present invention may be used as the active ingredients.

30 The following Examples illustrate the present invention:

Example 1 : preparation of tablets

WO 03/013829

PCT/EP2003/00926

| INGREDIENTS                | 20 mg Tablet                     | 30mg Tablet                     |
|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Paroxetine Glycerhyzinate  | 20.00 mg<br>(calc. as free base) | 30.0 mg<br>(calc. as free base) |
| Dicalcium Phosphate (DCP)  | 83.34 mg                         | 125.0 mg                        |
| Microcrystalline Cellulose | 50.67 mg                         | 76.0 mg                         |
| Sodium Starch Glycolate    | 8.34 mg                          | 12.5 mg                         |
| Magnesium Stearate         | 1.67 mg                          | 2.5 mg                          |

## Commercial source of the ingredients

5                    Dicalcium Phosphate Dihydrate     -     Fmcconness or Dilab\*

                  Microcrystalline Cellulose     -     Avicel PH 102\*

                  Sodium Starch Glycolate     -     Explofab.\*

\* Trade names

## 10      Method

1. Pass DCP through a screen and weigh it into a Planetary mixer.
2. Add 30-mesh Paroxetine Glycerhyzinate to the bowl.
3. Add 20 mesh Avicel and Explofab and mix all the powders for 10 minutes.
4. Add magnesium stearate and mix for 5 minutes.

15

## Tablet into Pentagonal Tablets using the following punches:

|              |         |              |
|--------------|---------|--------------|
| 30 mg Tablet | 9.5 mm  | Circumcircle |
| 20 mg Tablet | 4.25 mm | Circumcircle |

20      The tablets are made satisfactorily on a single punch or a Rotary press.

-4-

WO 03/013829

PCT/EP2003/00926

**Example 2. preparation of tablets**

| INGREDIENTS                       | 10 mg Tablet                 | 20 mg Tablet                 | 30mg Tablet                  |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Piroxicam Glycerhyzinate          | 10 mg<br>(calc-as free base) | 20 mg<br>(calc-as free base) | 30 mg<br>(calc-as free base) |
| Sodium Starch Glycolate           | 2.98 mg                      | 5.95 mg                      | 8.93 mg                      |
| Gumar Dextrin                     |                              |                              |                              |
| Phosphate<br>(DITALB) or Disodium | 158.88 mg                    | 317.75 mg                    | 476.63 mg                    |
| Magnesium Stearate                | 1.75 mg                      | 3.50 mg                      | 5.25 mg                      |

5

**Method**

1. Piroxicam Glycerhyzinate, Sodium Starch Glycolate and Disodium Phosphate Dibydrate are screened and mixed together in a suitable mixer.  
(Planetary, Cal's or High Energy Shear mixer.)
- 10 2. Add magnesium Stearate and compress it into a tablet using a single punch or Rotury Tablet machine.

WO 03/013829

PCT/EP2005/00926

## CLAIMS

1. A paracetamol glycethylzinate salt.
- 5 2. A compound according to claim 1 in non-crystalline form.
3. A compound according to claim 1 in crystalline form.
4. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 or 2 by precipitation from a solution of a paracetamol glycethylzinate, spray drying or freeze drying a solution of a paracetamol glycethylzinate, evaporating a solution of a paracetamol glycethylzinate to a glass, or by vacuum drying of cells of a paracetamol glycethylzinate, or solidification of melts of a paracetamol glycethylzinate.
- 15 5. A process for the preparation of a compound as claimed in claim 1 or 3 by crystallisation or re-crystallisation from a solution of a paracetamol glycethylzinate.
6. A process according to claim 4 or 5 in which the solution, cell or melt of a paracetamol glycethylzinate is prepared by treating paracetamol free base or an organic acid salt thereof with glycyphosphate acid or an ammonium or amine salt thereof.
- 20 7. A method for treating and/or preventing any one or more of the Disorders by administering an effective and/or prophylactic amount of a paracetamol glycethylzinate to a sufferer in need thereof.

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        | International Application No.<br>PCT/EP/02/0326                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| CHARACTERISATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC 7 A61K51/0655                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| According to International Patent Classification (IPC) code both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| IPC 7 A61K51/0655                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| The following classification scheme is used in this report:<br>IPC 7 A61K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Classification scheme used in the International Search Report which differs from the one used in this document                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Detailed description of the invention including the invention claims (one or more claims), where applicable, and/or references cited.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Claims of the present application relating to the International Search Report (one or more claims), where applicable, and/or references cited.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| EPO-Internal, WIPO Data, BIOSIS, ENRASE, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| E DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Category 1 Date of document, title, inventor, source, responsible, other relevant database                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Relevant or irrelevant |
| F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | WO 95 15554 (FRANZESI FRANCESCO; OLADI BENEDETTO; NAMIESKI MASSIMO) (IT)<br>(INVENTION) 8 June 1995 (1995-06)                                          | abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1-7                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | page 2, line 24 - line 26                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | page 2, line 6 - line 8                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | page 2, lines 14 -<br>claims 1-7                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | -----                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DATABASE REGISTRY Online?<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, USA<br>RN:1405-86-3,<br>"Glycyrhizins"<br>1P00215024<br>the whole document | -----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1-7                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | -----                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| 1 Prior art documents are disclosed in the document(s) as follows:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        | 2 Patent family members are listed in Annex:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |
| <p>Official documents and other publications not<br/>published in the name of the applicant<br/>or patentee, or not published in the name of<br/>any person who may be entitled to file<br/>an application for a patent or<br/>a trademark registration, or<br/>any other document related to the protection<br/>of inventions, utility models, trademarks<br/>and designs, or to the enforcement thereof, or<br/>any document related to the protection<br/>of industrial designs, or to the enforcement<br/>thereof, or to the protection of trademarks<br/>and designs, or to the enforcement thereof,</p> |                                                                                                                                                        | <p>These documents and publications reflect the information contained in the International Search Report, and are not necessarily complete or accurate. They are intended to provide a general overview of the state of the art at the time of filing the International Application. The International Search Report is the primary document for determining the scope of protection of the claimed invention.</p> <p>The following is a list of patent families identified in the International Search Report. The list includes all patent families identified in the International Search Report, and is not necessarily complete or accurate. The International Search Report is the primary document for determining the scope of protection of the claimed invention.</p> <p>Patent family members are listed in Annex.</p> |                        |
| Date of filing of the International Search Report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                        | Date of filing of the International Search Report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |
| 16 December 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                        | 10/01/2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                        |
| International Search Report prepared by the EPO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| European Patent Office, 84382 Potsdam-Duisburg<br>D-14199 Berlin, Germany, Tel. 30 601 865 16<br>Fax 30 601 705 1000/2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Annexation notice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |
| Biacbott, S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                        |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                           |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| SEARCHED AND ASSESSED AS OF<br>PCT/EP 02/089/26                                                                                                       |                        |
| Category: Other documents, with their relevance according to the following priority:                                                                  |                        |
|                                                                                                                                                       | Relevant or useful No. |
| A : US 5 811 436 A (COOPER DAVID ET AL)<br>22 September 1998 (1996-09-22)<br>claims 1-2<br>column 1, line 31 - line 39<br>column 1, line 50 - line 54 | 1-7                    |
| A : DE 201 00 329 U (SYNTHON B.V., WILMERSDEN,<br>NL) 12 June 2001 (2001-06-13)<br>page 5, paragraph 2                                                | 1-7                    |
| A : US 4 393 209 A (MIYAGAWA AKIRA ET AL)<br>16 July 1983 (1983-07-12)<br>column 1, paragraph 2                                                       | 1-7                    |
| A : US 5 763 449 A (FANZI ABDEL A ET AL)<br>9 June 1998 (1998-06-09)<br>abstract                                                                      | 1-7                    |
| P, T : MO 02 074238 A (LAVIPHARM LAB INC)<br>26 October 2002 (2002-10-26)<br>claims 1-44<br>abstract                                                  | 1-7                    |

Form PCT/2000/10001 (International Application) 02-089/26

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <p align="center"><b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                | Reference number: No.<br>PCT/EP 02/08926 |
| <b>Box I - Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>                                                                                                                                                                                                                        |                                          |
| <small>This International Search Report has been issued directly upon an order (Article 17(1)(a) of the Paris Convention).</small>                                                                                                                                                                                                      |                                          |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> <b>Claims 1-6:</b><br/>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:<br/>Although claim 7 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.</p> |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> <b>Claims 7-10:</b><br/>because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be deemed not applicable.</p>                                                                       |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> <b>Claims 11-15:</b><br/>because they are dependent claims and are not stated in accordance with the second and third sentence of Rule 4(4)(c).</p>                                                                                                                                                         |                                          |
| <b>Box II - Observations where utility of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>                                                                                                                                                                                                                              |                                          |
| <small>This International Searching Authority is not capable of inventing in the International application, as follows:</small>                                                                                                                                                                                                         |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> An additional search was not requested by the applicant, this International Search Report covers all reasonable claims.</p>                                                                                                                                                                                 |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> All requested claims could be inventoried without specifying an additional fee, the Authority did not make payment of any additional fees.</p>                                                                                                                                                              |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims 1-6.</p>                                                                                                     |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> All required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is not limited to the International Search results in the claims, it is limited by claims 1-6.</p>                                                                                    |                                          |
| <b>Remarks on Problem:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the application payment.</p>                                                                                                                                                                                                                                 |                                          |
| <p><input type="checkbox"/> The problem accompanied the payment of additional search fees.</p>                                                                                                                                                                                                                                          |                                          |

Form PCT/ISA/002 (continuation of first sheet PCT/ISA/001)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

#### **INTERACTIONAL SPEECH ACTS**

卷之三

Application No.  
PCT/GB-2009/00006

| Fichier document   |   | Reference  | Permis family                                                                                                                                                                                                  | Possibilité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|---|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chiffre d'affaires |   |            |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| NO 9515155         | A | 05-06-1995 | IT<br>AU<br>AU<br>CA<br>CA<br>MO<br>EP<br>EP<br>NZ<br>ZA                                                                                                                                                       | 7022540 AI<br>6931442 BZ<br>1239895 BZ<br>2177721 AI<br>1458550 A<br>9851555 AI<br>0804168 AI<br>9404168 A<br>277738 A<br>9405956 A                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 05-06-1995<br>25-06-1996<br>19-06-1995<br>06-06-1995<br>14-06-1995<br>09-06-1995<br>05-11-1997<br>05-11-1997<br>27-01-1998<br>10-10-1998                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| US 5011436         | A | 23-09-1998 | AU<br>AU<br>AU<br>AU<br>AU<br>AU<br>AU<br>EP<br>FI<br>FI<br>FI<br>FI<br>JP<br>JP<br>JP<br>JP<br>PL<br>RO<br>SI<br>SK<br>SK<br>AP<br>AP<br>AT<br>CN<br>CN<br>GE<br>MD<br>ES<br>ES<br>HU<br>IL<br>IL<br>IM<br>ZA | 6820912 BZ<br>1536905 A<br>62843 BZ<br>1537005 A<br>9657065 A<br>6950924 01<br>6950924 12<br>7022540 AI<br>7022540 T<br>9742715 AI<br>963051 A<br>3031701 T<br>1012288 AI<br>9508402 T<br>9508402 A<br>278891 A<br>315679 AI<br>116342 B<br>213836 CL<br>742715 T1<br>100496 A3<br>559 A<br>511 A<br>178489 T<br>1145431 A,B<br>9622540 A3<br>9520964 A1<br>2129606 T3<br>75981 A<br>112521 A<br>426296 B<br>9020076 A | 18-09-1997<br>21-09-1995<br>29-09-2000<br>15-09-1997<br>03-09-1997<br>12-05-1999<br>26-08-1997<br>05-08-1997<br>21-10-1995<br>21-10-1995<br>21-10-1995<br>21-10-1995<br>05-11-1996<br>01-09-1998<br>01-09-1998<br>12-05-2000<br>26-08-1997<br>05-08-1997<br>21-10-1995<br>21-10-1995<br>30-01-2001<br>31-01-1999<br>31-01-1999<br>04-12-1996<br>04-12-1996<br>03-09-1997<br>03-09-1997<br>15-04-1999<br>01-01-1997<br>01-01-1997<br>14-09-1995<br>16-06-1999<br>16-06-1999<br>16-06-1999<br>22-09-1999<br>28-05-2003<br>01-08-1996 |
| DE 20103059        | U | 10-05-2001 | DE<br>DE                                                                                                                                                                                                       | 2010029 01<br>02265062 A2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 10-05-2001<br>18-07-2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| US 4395205         | A | 12-07-1993 | JP<br>JP<br>JP<br>JP<br>JP<br>JP<br>FR<br>GB                                                                                                                                                                   | 56113793 A<br>1610300 C<br>2020000 B<br>56115797 A<br>2473826 A1<br>201865 A,B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 07-09-1991<br>16-07-1991<br>16-07-1991<br>16-07-1991<br>17-07-1991<br>17-07-1991<br>23-09-1991                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| US 5765449         | A | 09-06-1998 | AU<br>AU<br>JP<br>JP<br>US                                                                                                                                                                                     | 7271752 B<br>5913297 A<br>0238200 A1<br>200505093 T<br>598246 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 07-12-2000<br>26-02-1998<br>26-04-1998<br>26-04-2000<br>05-10-1999                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on prior art held by the International Bureau

International Application No.

PCT/EP 02/08926

| Document disclosed<br>in the search report | Publication<br>date | Patent family<br>number(s)      | Publication<br>date      |
|--------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------|
| US 5763449 A                               | 10-02-1998          | 9805312 A1                      | 12-02-1998               |
| WO 02074238 A                              | 26-09-2002          | 02074238 A2<br>US 2002147201 A1 | 26-09-2002<br>10-10-2002 |

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I           | テーマコード(参考) |
|--------------------------|---------------|------------|
| A 61 P 17/14             | A 61 P 17/14  |            |
| A 61 P 25/00             | A 61 P 25/00  |            |
| A 61 P 25/02             | A 61 P 25/02  | 103        |
| A 61 P 25/04             | A 61 P 25/04  |            |
| A 61 P 25/06             | A 61 P 25/06  |            |
| A 61 P 25/18             | A 61 P 25/18  |            |
| A 61 P 25/22             | A 61 P 25/22  |            |
| A 61 P 25/24             | A 61 P 25/24  |            |
| A 61 P 25/28             | A 61 P 25/28  |            |
| A 61 P 25/30             | A 61 P 25/30  |            |
| A 61 P 25/32             | A 61 P 25/32  |            |
| C 07 D 405/12            | C 07 D 405/12 |            |

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, Ma, MX, MZ, N, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZN, ZW)

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ナタリー・クロード・マリアンヌ・バージュ・コズレ

フランス、エフー53101マイエンヌ・セデックス、ボワート・ボタル2、ゾーヌ・アンデュ

ストリイエル、デュ・テラ、ラボラトワール・グラクソsmithkline

(72)発明者 ニコラ・リサ・アンナ・マルツォーリニ

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ

ー・フロントティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

(72)発明者 パドマ・メニューード

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュ

ー・フロントティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

F ターム(参考) 4C057 BB03 DD01 JJ54

4C063 AA01 BB08 CC81 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 EA10 GA02 GA07 GA14 GA16

MA02 MA04 MA09 ZA02 ZA03 ZA08 ZA12 ZA15 ZA18 ZA20

ZA22 ZA70 ZA81 ZA92